

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 31.07.90.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 07.02.92 Bulletin 92/06.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SANOFI Société anonyme — FR.*

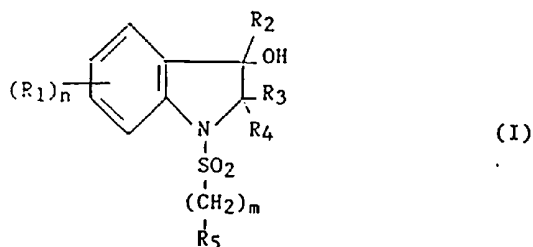
⑦2 Inventeur(s) : *Wagnon Jean, De Cointet Paul, Nisato Dino, Plouzane Claude et Serradeil-Legal Claudine.*

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : *Cabinet Beau de Loménie.*

⑤4 Dérivés de la N-sulfonyl indoline, leur préparation, les compositions pharmaceutiques en contenant.

⑤7 L'invention a pour objet des dérivés de la N-sulfonylindoline de formule:



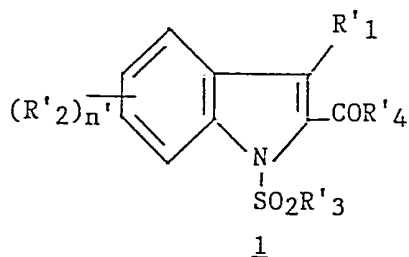
Application: médicaments utiles pour le traitement des affections du système nerveux central et du système cardiovasculaire.



La présente invention a pour objet des dérivés de la N-sulfonyl indoline, leur préparation et les compositions en contenant.

Le brevet US 3 838 167 décrit certains dérivés du N-sulfonyl indole répondant à la formule :

05



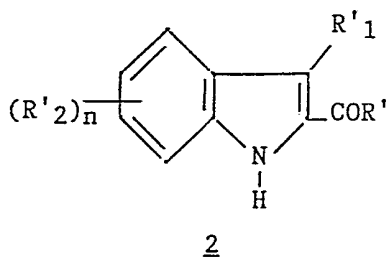
10

dans laquelle

- R'1 représente l'hydrogène, un alkyle ou un phényle éventuellement substitué ;
- 15 - R'2 représente un halogène, un alkyle, un alcoxy, un nitro ou trifluorométhyle ;
- R'3 représente un alkyle, un phényle ou un alkylphényle ;
- R'4 représente un alkyle, un phényle, éventuellement substitué, un alcoxy ou un phénoxy ;
- 20 - n' = 0, 1 ou 2.

Ces composés (I)' sont des intermédiaires de synthèse pour la préparation de dérivés indoliques, actifs sur le système nerveux central, de formule :

25



30

dans laquelle R' représente un alkyle, un phényle éventuellement substitué ou un hydroxyle.

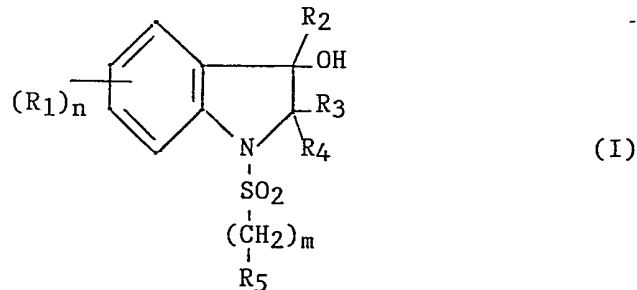
Les dérivés N-sulfonyl indoline selon la présente invention ont une affinité pour les récepteurs de la vasopressine et de l'ocytocine.

La vasopressine est une hormone connue pour son effet antidiurétique et son effet dans la régulation de la pression artérielle. Elle stimule
 05 plusieurs types de récepteurs : V_1 , V_2 , V_{1a} , V_{1b} et exerce ainsi des effets cardiovasculaires, centraux, hépatiques et agrégants. L'ocytocine a une structure peptidique proche de celle de la vasopressine. Ses récepteurs se trouvent sur le muscle lisse de l'utérus, les cellules myoépithéliales de la glande mammaire et dans le système nerveux central. (Presse Médicale,
 10 1987, 16 (10), 481-485 et J. Lab. Clin. Med., 1989, 114(6), 617-632).

Ainsi les composés selon l'invention sont utiles notamment dans le traitement des affections du système nerveux central et du système cardiovasculaire chez l'homme et chez l'animal.

La présente invention a pour objet des composés de formule :

15



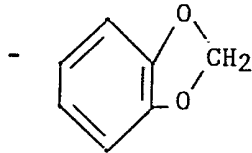
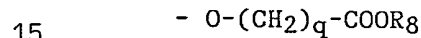
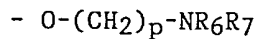
20

dans laquelle

- R_1 représente un atome d'halogène, un alkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 , un groupe benzyloxy, un groupe cyano, un groupe trifluorométhyle, un groupe nitro ou un groupe amino ;
- R_2 représente un alkyle en C_1-C_6 , un cycloalkyle en C_3-C_7 , un cycloalcène en C_4-C_7 , un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un alkyle en C_1-C_4 , un alcoxy en C_1-C_4 , un halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe nitro, un groupe amino ;
- R_3 représente un groupe alcoxycarbone dans lequel le groupe alkyle est en C_1-C_6 , ou un groupe carboxyle.

30

- R_4 représente un atome d'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 , un groupe benzyloxycarbonyle, un alcoxycarbonyle dans lequel le groupe alkyle est en C_1-C_6 ou un groupe carboxyle ;
- R_5 représente un alkyle en C_1-C_4 ; un naphtyl-1 ; un naphtyl-2 ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en C_1-C_4 , un groupe trifluorométhyle, un groupe nitro, un groupe amino libre ou substitué par un ou 2 alkyles en C_1-C_4 , un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 , un alkylthio en C_1-C_4 , un groupe trifluorométhyle, un groupe benzyloxy, un groupe cyano, un groupe carboxy, un groupe alcoxycarbonyle en C_1-C_4 , un groupe carbamoyle ou un groupe alkylamido en C_1-C_4 , ou R_5 représente un groupe choisi parmi :

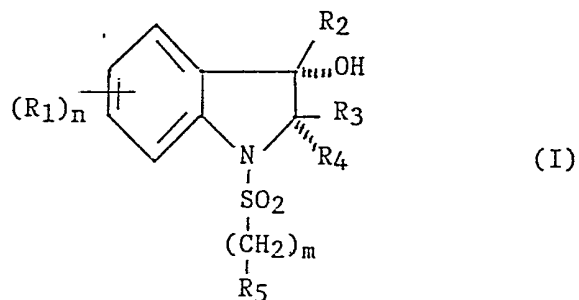


- 20 - n représente 0, 1 ou 2 ;
- m représente 0, 1 ou 2 ;
- p représente 2 ou 3 ;
- q représente 1, 2 ou 3 ;
- R_6 et R_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ;
- 25 - R_8 représente l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 ou un benzyle ; ainsi que ses sels éventuels.

Lorsque R_3 est différent de R_4 , les composés (I) présentent une isomérisie cis-trans autour de la liaison 2,3 de l'indoline. Les différents isomères font partie intégrante de l'invention.

Par convention, on appelle isomère cis les composés (I) dans lesquels R_2 et R_3 sont du même côté du cycle et isomère trans les composés (I) dans lesquels R_2 et R_3 sont chacun d'un côté du cycle.

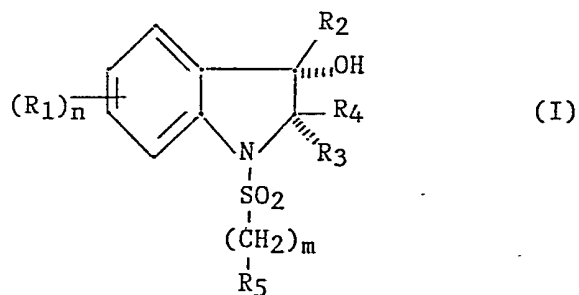
05



10

isomère cis

15



isomère trans

20 En outre les composés selon l'invention présentent 1 ou 2 (lorsque R_3 est différent de R_4) atomes de carbone asymétriques. Les isomères optiques des composés (I) font partie de l'invention.

Dans la présente description et dans les revendications qui vont suivre, on entend par halogène un atome de fluor, de chlore, de brome ou
25 d'iode.

Les composés (I) préférés selon l'invention sont ceux dans lesquels l'une des conditions suivantes est respectée :

- R_1 représente un atome de chlore ;
- R_2 représente un chlorophényle ou un cyclohexyle ;
- 30 - R_3 représente un alcoxycarbonyle dans lequel le groupe alkyle est en $C_1 - C_6$ et R_4 est l'hydrogène ;

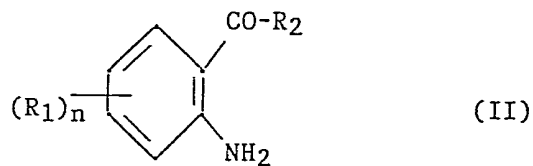
- R₅ représente un phényle non substitué ou substitué en position 3 et/ou en position 4 par un atome de chlore, un groupe méthyle ou un groupe méthoxy ;
- m est 0.

05 Particulièrement préférés sont les composés (I) sous forme d'isomères cis

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés (I).

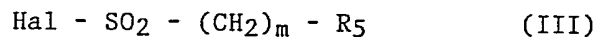
Ce procédé est caractérisé en ce que

10 a) on fait réagir sur un dérivé d'amino-2 phénone de formule :



15

dans laquelle R₁, R₂ et n ont les significations indiquées ci-dessus pour I, un dérivé sulfonyle de formule :

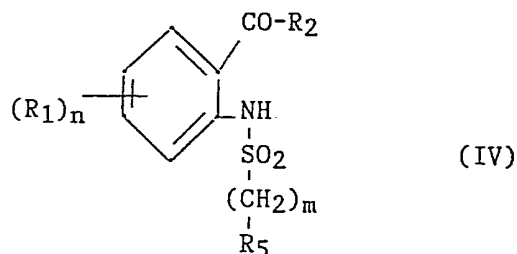


20

dans laquelle

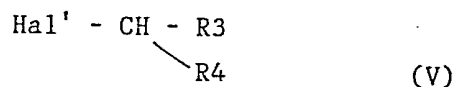
- Hal représente un halogène, de préférence le chlore et le fluor,
 - et R₅ a la signification indiquée ci-dessus pour (I) ;
- b) le composé ainsi obtenu de formule :

25



30

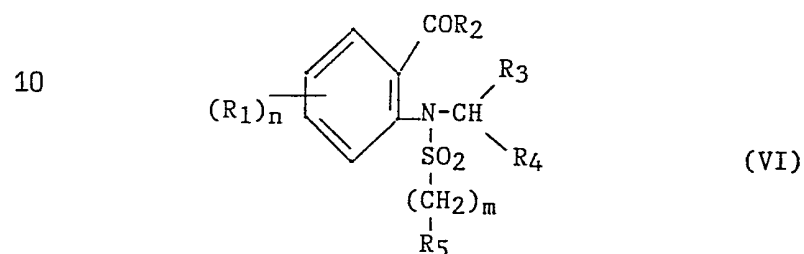
est traité par un dérivé halogéné de formule :



dans laquelle

05 Hal' représente un halogène préférentiellement le brome et R₃ et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus pour I ;

c) le composé ainsi obtenu de formule :



15 est cyclisé en milieu basique pour préparer le composé (I) selon l'invention.

d) on sépare les isomères cis et trans du composé (I).

Les dérivés d'amino-2 phénone (II) sont connus ou préparés par des méthodes connues, telles que celles décrites par A.K. SINGH et al., Synth. Commun., 1986, 16 (4), 485 et G.N. WALKER J. Org. Chem., 1962, 27, 1929.

Les dérivés halogénosulfonyle (III) sont connus ou préparés par des méthodes connues. Ainsi par exemple, le chlorure de diméthylamino-4 phénylsulfonyle est préparé selon C.N. SUKENIK et al., J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 851-858 ; le chlorure de p-benzylóxysulfonyle est préparé selon la demande de brevet européen EP 229 566. Les dérivés halogénés (V) sont connus ou préparés par des méthodes connues, telles que celles décrites par A.I. VOGEL : a Text Book of Pratical Organic Chemistry : Longman, 3rd ed. 1956, p 383, ou G. KIRCHNER et al., J. Amer. Chem. Soc., 1985, 107, 24, 7072.

L'étape a) du procédé est réalisée dans la pyridine par chauffage à une température comprise entre la température ambiante et le point d'ébullition du solvant pendant une période de temps comprise entre quelques heures et quelques jours. On peut éventuellement opérer en présence de diméthylaminopyridine que l'on utilise en quantité catalytique ou stoechiométrique.

L'étape b) du procédé est réalisée entre le sulfonamide (IV) et le dérivé halogéné en excès dans un solvant tel que le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, pendant un temps compris
05 entre quelques heures et 24 heures, en présence d'hydrure de sodium.

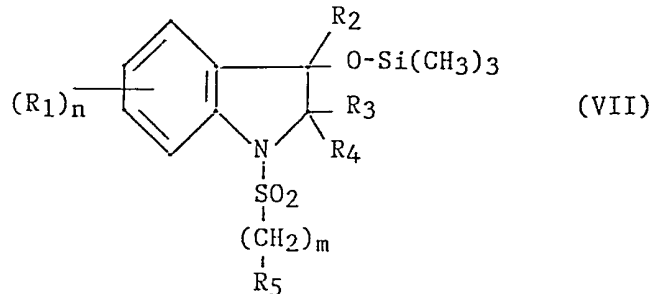
L'étape c) de cyclisation du procédé est réalisée en milieu basique. On peut utiliser l'un des réactifs de cyclisation suivants :

- un alcoolate dans l'alcool correspondant ou dans le diméthylformamide, l'alcoolate étant en quantité catalytique ou stoechiométrique, par
10 exemple le méthylate de sodium dans le méthanol,
- une base organique telle que le diaza-1,8 bicyclo [5. 4. 0] undéc-7-ène ou la triéthylamine en quantité catalytique ou stoechiométrique dans un solvant inerte, tel que le chlorure de méthylène ou le tétrahydrofuranne,
- 15 - le lithium diisopropylamide en quantité stoechiométrique dans le tétrahydrofuranne à une température comprise entre -80°C et la température ambiante.
- un hydrure alcalin dans un solvant tel que le diméthylformamide.

Le choix de l'agent de cyclisation dépend de la nature des substituants
20 R₃ et R₄ et peut être influencé par la proportion en chacun des isomères de I qui se forment dans la réaction.

A l'étape d) les 2 isomères du composé (I) formés sont extraits par les méthodes classiques et séparés par chromatographie ou cristallisation fractionnée.

25 Lorsque les 2 isomères des composés (I) sont difficilement séparables par les méthodes habituelles, on peut également préparer un composé de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m et n ont les significations indiquées
 10 ci-dessus pour I, par action de l'hexaméthylidisilazane sur le composé (I)
 correspondant. La réaction est effectuée en présence d'une quantité
 catalytique d'imidazole par chauffage à 100-110°C sous atmosphère inerte.
 L'ester silylé est obtenu par cristallisation dans le milieu ou après
 chromatographie. Les 2 isomères sont séparés par chromatographie sur
 15 silice. Les 2 isomères de (VII) sont séparés par chromatographie, puis on
 hydrolyse chaque isomère de (VII) en milieu alcalin pour obtenir chaque
 isomère de (I).

Les composés (I) dans lesquels R_3 et/ou R_4 représente un groupe carboxy
 sont préparés soit par debenzoylation des composés (I) dans lesquels R_3
 20 et/ou R_4 représente un groupe benzyloxycarbonyle par hydrogénation
 catalytique, par exemple en présence de Palladium sur charbon.

On peut préparer un composé (I) dans lequel R_1 est un groupe amino et/ou
 un composé dans lequel R_5 représente un groupe phényle non substitué ou
 substitué par un ou plusieurs amino, par transformation d'un composé (VI)
 25 obtenu à l'étape b) dans lequel R_1 est un groupe nitro et/ou R_5 est un
 groupe phényle substitué par un ou plusieurs nitro, les autres substituants
 ayant les valeurs souhaitées pour (I), par hydrogénation catalytique, par
 exemple en présence de Palladium sur charbon.

L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs de la
 30 vasopressine a été déterminée *in vitro* en utilisant la méthode décrite dans
 J. Biol. Chem., 1985, 260 (5), 2844-2851. Cette méthode consiste à étudier
 le déplacement de la vasopressine tritiée fixée aux sites V_1 de membranes
 de foie de rats. Les concentrations inhibitrices de 50 % (CI_{50}) de la

fixation de la vasopressine tritiée des composés selon l'invention sont faibles, allant jusqu'à 10^{-8} M.

De même, l'affinité des composés (I) selon l'invention pour les récepteurs de l'ocytocine a été déterminée in vitro par déplacement de l'ocytocine tritiée fixée aux récepteurs d'une préparation membranaire de glandes de rates gestantes. Les CI_{50} des composés selon l'invention sont faibles.

Par ailleurs, on a mesuré l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par la vasopressine sur un plasma humain riche en plaquettes (PRP humain) en utilisant la méthode décrite dans Thrombosis Res., 1987, 45, 7-16. Les composés selon l'invention inhibent l'agrégation induite par la vasopressine 50 à 100 nM avec des DI_{50} (doses inhibitrices de 50% faibles, allant jusqu'à 10^{-7} M. Ces résultats montrent l'activité antagoniste des récepteurs V_1 des composés selon l'invention.

Les composés selon l'invention sont actifs après administration par différentes voies, notamment par voie orale.

Aucun signe de toxicité n'est observé avec ces composés aux doses pharmacologiquement actives.

Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement de différentes affections vasopressine-dépendantes, notamment cardiovasculaires, comme l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, ou le vasospasme coronaire, en particulier chez le fumeur, ainsi que des affections du système nerveux central, les déficits mnésiques par exemple.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable et des excipients convenables. Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, les principes actifs de formule I ci-dessus, ou leurs sels éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration

appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,01 et 50 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,5 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

05 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

10 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des produits de formule I ci-dessus ou d'un des sels pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

15 Ainsi, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention.

Dans les exemples, les abréviations suivantes sont utilisées.

DCM : dichlorométhane

20 Ether iso : éther isopropylique

AcOEt : acétate d'éthyle

MeOH : méthanol

EtOH : éthanol

Ether : éther éthylique

25 DMF : diméthylformamide

THF : tétrahydrofuranne.

DMSO : diméthylsulfoxyde

DBU : 1-8 diazabicyclo [5.4.0] undéc-7-ène

DMAP : diméthylamino-4 pyridine

30 LDA : lithium diisopropylamide

Fc : Point de fusion

Solution saline : eau saturée en chlorure de sodium

Carboglace : dioxyde de carbone solide

CCM : chromatographie en couche mince

LDA : lithium diisopropylamide

Fc : Point de fusion

Solution saline : eau saturée en chlorure de sodium

Carboglace : dioxyde de carbone solide

05 CCM : chromatographie en couche mince

RMN : résonnance magnétique nucléaire

s : singulet .

m : multiplet

s.e. : singulet élargi

10 d : doublet

Eau chlorhydrique : acide chlorhydrique dilué, environ 1N

NaH à 80 % : dispersion d'hydrure de sodium dans l'huile minérale (Janssen Chemica)

L'isométrie cis ou trans des composés selon l'invention est déterminée par l'étude de leur spectre RMN, par l'effet NOE (Nuclear Overhauser Effect).

EXEMPLE 1

20 Chloro-5 cyclohexyl-3 hydroxy-3 (naphtyl-1 sulfonyl)-1 indoline-2 carboxylate de méthyle. SR 47409 (cis) et SE 47410 (trans).

A) chloro-5 / (naphtyl-1 sulfonyl) amino /-2 cyclohexylphénone.

On chauffe dans la pyridine à 100°C pendant 8 heures un mélange contenant 3 g d' amino-2 chloro-5 cyclohexylphénone et 3,2 g de chlorure de naphtyl-1 sulfonyle. On évapore la pyridine, ajoute de l'eau, extrait par de l'acétate d'éthyle puis filtre sur silice en éluant par du dichlorométhane. On obtient 4,27 g du produit attendu.

Après recristallisation dans un mélange DCM-éther iso,

Fc = 140-142°C.

30 B) chloro-5 / (N-méthoxycarbonylméthyl) (N-naphtyl-1 sulfonyl) amino /-2 cyclohexylphénone.

On dissout 4,27 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DMF anhydre sous argon. On ajoute à 0°C, 320 mg d'hydrure de sodium à 80 % puis après 20 minutes, on ajoute en 30 minutes, 6,1 g de bromacétate d'éthyle, et on laisse 3 heures sous agitation à température ambiante.

35 Après extraction, le produit brut obtenu est recristallisé dans un mélange DCM-éther iso, pour donner 2,45 g du composé attendu.

Fc = 130-132°C.

C) chloro-5 cyclohexyl-3 hydroxy-3 (naphtyl-1 sulfonyl)-1 indoline-2 carboxylate de méthyle.

On place 2,4 g du composé obtenu à l'étape précédente en suspension dans 30 ml de méthanol sous atmosphère d'azote et l'on ajoute à 0°C, 26
05 mg de méthylate de sodium et après 10 minutes à température ambiante, à nouveau 26 mg de méthylate de sodium, enfin après 45 mn, on ajoute 1 ml de THF pour achever la dissolution. Puis, après 1 heure, on forme un précipité par addition de neige carbonique et d'eau. Le précipité est filtré, repris par de l'acétate d'éthyle, lavé par de l'eau, de l'eau
10 saline et séché. L'huile obtenue est chromatographié sur silice, en éluant par DCM puis DCM contenant jusqu'à 10 % d'AcOEt, on sépare ainsi les 2 isomères :

Les composés contenus dans chacunes des fractions sont ensuite recristallisés dans un mélange DCM-éther iso

15 Fc = 155-157°C : SR 47409 (isomère cis)
Fc = 141-142°C : SR 47410 (isomère trans)

EXEMPLE 2

Chloro-5 (fluoro-2 phényl)-3 hydroxy-3 (nitro-4 phénylesulfonyl)-1
20 indoline-2 carboxylate de méthyle. SR 47413 et SR 47412.

A) chloro-5 fluoro-2' / (nitro-4 phénylesulfonyl) amino /-2 benzophénone.

On chauffe à reflux pendant 10 heures dans la pyridine un mélange contenant 24,9 g d' amino-2 chloro-5 fluoro-2' benzophénone et 22,1 g de chlorure de nitro-4 phénylesulfonyl. On évapore à siccité puis on ajoute
25 de l'eau et de l'acétate d'éthyle, lave par de l'eau, de l'eau saline, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore sous vide. Le produit attendu précipite à l'évaporation, on le filtre et le recristallise dans un mélange DCM-éther iso. On obtient 20 g.

Fc = 155°C.

30 B) chloro-5 fluoro-2' / N-(méthoxycarbonylméthyl) (N-nitro-4 phénylesulfonyl) amino /-2 benzophénone.

On dissout 5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DMF à 0°C sous argon, et on ajoute 367 mg d'hydrure de sodium à 80 % et après 5 minutes, 3,5 g de bromacétate de méthyle, et à nouveau 3,5 g de
35 bromacétate de méthyle après 1 heure. Après 5 heures à température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée puis on extrait 3 fois par de l'acétate d'éthyle, lave 3 fois par de l'eau, de l'eau saline puis on sèche sur sulfate de magnésium. On chromatographie sur gel

de silice en éluant par du DCM pour obtenir 6,1 g du composé attendu qui concrétise dans le méthanol.

C) SR 47412 et SR 47413.

3 g du composé obtenu à l'étape précédente sont mis en suspension dans
 05 50 ml de méthanol et refroidis dans un bain de glace. On ajoute 330 mg (0,1
 équivalent) de méthylate de sodium et on laisse sous agitation pendant 60
 minutes en laissant remonter la température à 10°C. On ajoute de la neige
 carbonique puis de l'eau et extrait 3 fois par de l'acétate d'éthyle, puis
 on lave à l'eau, à l'eau saline, sèche et évapore sous vide. Le brut de
 10 réaction (6,1 g) est chromatographié sur une colonne de silice préparée
 dans le DCM.

Par élution avec le DCM, on élue successivement les 2 isomères.

Isomère le moins polaire : SR 47412 (isomère cis).

Après recristallisation dans un mélange DCM-éther iso,

15 Fc = 219-220°C

Isomère le plus polaire : SR 47413 (isomère trans).

Après recristallisation dans un mélange DCM-méthanol,

Fc = 203-204°C.

20

EXEMPLE 3

(Amino-4 phénylesulfonyl)-1 chloro-5 (fluoro-2 phényl)-3 hydroxy-3
 indoline-2 carboxylate de méthyle. SR 47538 et SR 47586.

A) Chloro-5 fluoro-2' / N-méthoxycarbonylméthyl N-(amino-4)
 25 phénylesulfonyl / amino-2 benzophénone.

Le chloro-5 fluoro-2' / N-méthoxycarbonylméthyl N-(nitro-4)
 phénylesulfonyl / amino-2 benzophénone préparé à l'exemple 2, étape b, est
 dissous dans 100 ml d'acétate d'éthyle et 5 ml de méthanol et on hydrogène
 à pression ordinaire, pendant 2 heures, en présence de 620 mg de Palladium
 30 sur charbon à 10 %, on observe en CCM la formation de 3 composés. On filtre
 le catalyseur, évapore le solvant et chromatographie sur gel de silice.
 Le composé le moins polaire est élué par DCM contenant 1 % de méthanol.
 Après recristallisation dans DCM-éther iso.

Fc = 168-170°C.

B) SR 47538

On dissout 3,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de méthanol et 20 ml de THF à 0°C, sous azote et on ajoute 190 mg de méthylate de sodium. Après 60 minutes sous agitation à 5°C, on verse le milieu réactionnel dans l'eau et extrait par l'acétate d'éthyle. Un composé

05 cristallise, il est recristallisé dans le DCM contenant un peu de méthanol.
Fc = 215-216°C.

Il s'agit du composé trans, d'après l'étude du spectre RMN, effet NOE.

C) SR 47586

10 200 mg du SR 47412, préparé à l'exemple 2, sont dissous dans 10 ml d'acétate d'éthyle et 2 ml de méthanol et on hydrogène à pression ordinaire en présence de 50 mg de Palladium sur charbon à 10 % pendant 3 heures. On filtre le catalyseur, évapore à siccité, chromatographie sur gel de silice en éluant par DCM contenant 1 % de méthanol. Le produit obtenu est

15 recristallisé dans MeOH-éther iso. On obtient 105 mg.

Fc = 186-190°C (isomère cis).

EXEMPLE 4

(Fluoro-2 phényl)-3 hydroxy-3 nitro-5 tosyl-1 indoline-2 carboxylate de méthyle. SR 47722 et SR 47724.

A) Fluoro-2' nitro-5 tosylamino-2 benzophénone.

On porte au reflux dans 50 ml de pyridine pendant 24 heures un mélange contenant 10 g d' amino-2 nitro-5 fluoro-2' benzophénone et 7,5 g de chlorure de tosyle. On évapore le solvant à siccité, ajoute de l'eau et

25 de l'acétate d'éthyle, filtre un insoluble, lave la phase organique par une solution d'acide chlorhydrique diluée, de l'eau, de l'eau saline, puis sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice et l'on élue le produit attendu par du DCM.

B) Fluoro-2' / (N-méthoxycarbonylméthyl N-tosyl) amino /-2 nitro-5 benzophénone.

30 4 g du composé obtenu à l'étape précédente sont placés dans 40 ml de DMF anhydre et traités à 0°C par 320 mg d'hydrure de sodium à 80 % et, après 10 minutes, par 6 g de bromacétate de méthyle. On laisse revenir à température ambiante, ajoute de l'eau et extrait par de l'acétate d'éthyle.

Le résidu obtenu après évaporation du solvant est purifié par chromatographie sur gel de silice. L'huile obtenue par élution avec DCM puis DCM contenant jusqu'à 2 % d'AcOEt se solidifie entièrement.

Analyse élémentaire : C₂₃ H₁₉ F N₂ O₇ S

05 calculé % C : 56,79 H : 3,94 N : 5,76
 trouvé % C : 56,54 H : 3,88 N : 5,54

C) SR 47722 et SR 47724

Une suspension contenant 1,70 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de méthanol est refroidie à 10°C sous argon puis traitée par
 10 100 mg de méthylate de sodium pendant 45 minutes. On ajoute un grand volume d'eau, extrait par de l'acétate d'éthyle, lave la phase organique par de l'eau jusqu'à neutralité, lave par une solution saline, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice. Le composé le moins polaire est élué par DCM pur ; on obtient
 15 700 mg : SR 47722 (isomère cis).

Fc = 191-192°C. Après recristallisation (DCM-éther iso)

Le composé le plus polaire est élué par un mélange DCM-acétate d'éthyle (95/5, v/v). Après recristallisation par DCM-éther iso, on obtient 650 mg.

Fc = 206-207°C : SR 47724 (isomère trans).

20

EXEMPLE 5

Amino-5 (fluoro-2 phényl)-3 hydroxy-3 tosyl-1 indoline-2 carboxylate de méthyle : SR 47723.

450 mg du SR 47722, obtenu à l'exemple 4, sont solubilisés dans 13 ml
 25 d'un mélange acétate d'éthyle-méthanol (10/3, v/v) et hydrogénés à pression et température ordinaires en présence de 100 mg de Palladium sur charbon à 10 % pendant 2 heures. On filtre le catalyseur, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/acétate d'éthyle (1/1, v/v).

30 Après trituration dans un mélange DCM-éther iso, on obtient une poudre blanche.

Fc = 203°C (isomère cis).

EXEMPLE 6

Chloro-5 cyclohexyl-3 hydroxy-3 (méthoxy-4 phénylsulfonyl)-1 indoline-2 carboxylate de méthyle. SR 47059 et SR 47203.

A) chloro-5 / (méthoxy-4 phénylsulfonyl) amino /-1 cyclohexylphénone.

05 On chauffe à 100°C pendant une nuit dans la pyridine un mélange contenant 20 g d'(amino-2 chloro-5) phényl cyclohexyl cétone et 18 g de chlorure de méthoxy-4 phénylsulfonyl, on concentre le solvant, reprend par de l'eau chlorhydrique, extrait au DCM, sèche et concentre. Le résidu est recristallisé dans un mélange éther iso/cyclohexane, on recueille 27
10 g du composé attendu qui cristallise.

Fc = 78-80°C.

B) chloro-5 / (N-méthoxycarbonylméthyl N-méthoxy-4 phénylsulfonyl) amino /-1 phénylcyclohexylcétone.

15 Le composé obtenu à l'étape précédente (27 g) est traité par 2,2 g d'hydrure de sodium dans 150 ml de DMF, à température ambiante, sous argon, pendant 30 minutes. On ajoute 50 g de bromure d'acétate de méthyle et laisse une nuit sous agitation. On évapore le DMF, reprend par de l'eau, extrait au DCM, sèche et concentre. Le résidu est chromatographié sur silice, en éluant par DCM, on recueille 19,5 g du composé attendu qui
20 cristallise dans le méthanol.

Fc = 115-116°C.

C) SR 47059.

25 Le produit obtenu à l'étape précédente (10 g) est solubilisé dans 350 ml de méthanol et on ajoute 0,6 g de méthylate de sodium dans 50 ml de méthanol. Après 5 minutes de contact, on voit par CCM que la réaction est terminée. On évapore le méthanol après avoir ajouté au milieu de la carboglace. On extrait par de l'eau, extrait au chlorure de méthylène et on effectue une chromatographie sur silice en éluant au chlorure de
méthylène.

30 Les premières fractions contiennent l'isomère le moins polaire qui est recristallisé dans l'éther isopropylique : SR 47059.

Fc = 100°C (isomère cis).

On recueille ensuite l'isomère le plus polaire : SR 47203.

Fc = 145°C (isomère trans).

EXEMPLE 7

Chloro-5 hydroxy-3 pentyl-3 tosyl-1 indoline-2 carboxylate de méthyle : SR 47265 et SR 47271.

A) Chloro-4 hexanoyl-2 N-tosyl aniline.

05 On chauffe à 100°C pendant une nuit dans 100 ml de pyridine un mélange contenant 15 g de chloro-4 hexanoyl-2 aniline et 10,5 g de chlorure de tosylo. On évapore le solvant, reprend par de l'eau chlorhydrique, extrait au chlorure de méthylène, sèche et concentre. Le brut de réaction cristallise dans l'éther isopropylique, on obtient 14,5 g.

10 Fc = 78-80°C.

B) Chloro-4 hexanoyl-2 N-méthoxycarbonylméthyl N-tosyl aniline.

14 g du composé obtenu à l'étape précédente sont traités à 0°C sous argon par 1 g d'hydrure de sodium dans le DMF. Après 15 minutes sous agitation, on ajoute 22,5 g de bromoacétate de méthyle et on laisse sous 15 agitation une nuit à température ambiante. Après évaporation du solvant et de l'excès de dérivé bromé à la pompe à vide, on reprend par de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et concentre puis le brut de réaction est chromatographié sur silice en éluant par un mélange DCM/pentane (50/50, v/v). On obtient 12,1 g du produit attendu.

20 Fc = 68-70°C.

C) SR 47265 et SR 47271.

5 g du composé obtenu à l'étape précédente sont dissous à 0°C dans 100 ml de méthanol et traités par 600 mg de méthylate de sodium. Après 10 minutes, on voit la disparition du produit de départ par CCM. On ajoute 25 de la carboglace, évapore en partie le solvant, reprend par de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et concentre. Le brut de réaction est chromatographié sur silice en éluant par DCM qui sépare les 2 isomères. L'isomère le moins polaire est recristallisé à froid dans le mélange éther-cyclohexane. On obtient 0,85 g.

30 Fc = 95-95°C : SR 47265 (isomère cis).

L'isomère le plus polaire est recristallisé dans l'éther iso. On obtient 2 g de produit.

Fc = 102-104°C : SR 47271 (isomère trans).

EXEMPLE 8

Butylsulfonyl-1 chloro-5 (chloro-2 phényl)-3 hydroxy-3 indoline-2 carboxylate de méthyle. SR 47858 et SR 47859.

A) Butylsulfonamido-2 dichloro-2',5 benzophénone.

05 On agite pendant 9 jours à température ambiante 11 g de dichloro-2',5 aminobenzophénone et 8,2 g de n-butanesulfonyle dans 40 ml de pyridine. On évapore la pyridine sous vide, ajoute de l'eau, extrait par 3 volumes d'acétate d'éthyle, lave la phase organique par de l'eau chlorhydrique, de l'eau saline et sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation du
10 solvant, on chromatographie sur gel de silice en éluant le produit attendu par le mélange pentane-acétate d'éthyle (90/10, v/v). On recueille 4,4 g.

B) (N-butylsulfonyl N-méthoxycarbonylméthyl) amino-2 dichloro-2'5 benzophénone.

On dissout à 0°C, sous argon, dans 40 ml de DMF anhydre, 4 g du composé
15 obtenu à l'étape précédente, on traite par 320 mg d'hydrure de sodium à 80 % pendant 15 minutes puis on ajoute en 2 heures 6,5 g de bromacétate d'éthyle et on laisse 6 heures à température ambiante. On ajoute de l'eau puis on extrait le produit de la réaction et on filtre sur gel de silice en éluant par DCM. On obtient le produit attendu sous forme d'une huile
20 épaisse.

C) SR 47858 et SR 47859.

4,3 g du composé obtenu à l'étape précédente sont placés dans 50 ml de méthanol à 0°C et traités pendant 3 heures par 54 mg de méthylate de sodium. Après disparition du produit de départ (vérifiée en CCM), on verse
25 dans un grand volume d'eau, extrait par 3 volumes d'acétate d'éthyle, lave la phase organique par de l'eau, de l'eau saline, sèche sur sulfate de magnésium puis évapore le solvant sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice.

Le premier isomère est élué par le DCM.

30 Fc = 140-143°C : SR 47858 (isomère cis).
(recristallisation dans DCM-éther iso).

Le second isomère (isomère trans : SR 47859) est élué par le mélange DCM-éther iso.

Fc = 161-163°C : SR 47859 (isomère trans).
(recristallisation dans DCM-éther iso).

EXEMPLE 9

05 Chloro-5 (chloro-2 phényl)-3 (diméthoxy-2,5 phénylesulfonyl)-2
hydroxy-3 indoline-2 carboxylate de méthyle. SR 47876 et SR 47893.

A) Dichloro-2',5 (diméthoxy-2,5 phénylesulfonamido)-2 benzophénone.

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans les
exemples précédents.

10 B) Dichloro-2',5 (N-diméthoxy-2,5 phénylesulfonyl N-méthoxycarbonyl-
méthyl) amino-2 benzophénone.

On dissout 8,2 g du composé préparé à l'étape précédente à 0°C sous
argon dans 60 ml de DMF anhydre et on ajoute 550 mg d'hydrure de sodium à
80 % puis après 15 minutes 8 g de bromacétate de méthyle et on laisse sous
15 agitation pendant 10 heures à température ambiante. On verse le milieu
réactionnel dans de l'eau, filtre le solide formé puis on le dissout dans
l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par de l'eau, de l'eau
saline, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le solide
est recristallisé du mélange DCM-éther iso.

20 Fc = 129-131°C.

C) SR 47876 et SR 47893.

On dissout à 0°C 1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10
ml de DCM, on ajoute 145 mg de DBU et on conserve le milieu réactionnel
pendant 24 heures à + 5°C. Le milieu réactionnel est versé directement sur
25 colonne de silice. On élue par DCM.

Le composé élué le premier (231 mg) est recristallisé dans DCM-éther
iso.

Fc = 168-169°C (isomère cis).

L'isomère trans est élué ensuite : SR 47893.

30 Fc = 193-195°C. Recristallisation DCM-éther iso.

EXEMPLE 10

Chloro-5 cyclohexyl-3 hydroxy-3 tosyl-1 indoline-2 carboxylate
d'isopentyle. SR 47275 et SR 47359 et chloro-5 cyclohexyl-3

triméthylsilyloxy-3 tosyl-1 indoline-2 carboxylate d'isopentyle, isomère cis. SR 47276.

A) Chloro-5 tosylamino-2 phénylcyclohexylcétone.

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans les
05 exemples précédents.

B) (N-tosyl N-isopentyloxy-carbonylméthyl) amino-2 chloro-5
phénylcyclohexylcétone.

On dissout 5,7 g du composé préparé à l'étape précédente dans 50 ml
de DMF anhydre, on ajoute 420 mg d'hydrure de sodium à 80 % puis, après
10 15 minutes, 12 g de bromacétate d'isopentyle et on laisse sous agitation
pendant 8 heures à température ambiante. Après extraction, on
chromatographie sur gel de silice et on élue une huile par les mélanges
pentane-DCM (20/80, v/v) à DCM pur.

C) SR 47275.

15 On dissout 1,6 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de
méthyl-3 butanol anhydre. On refroidit à 0°C et l'on ajoute 7 mg de
méthylate de sodium puis on ramène à température ordinaire en 150 minutes.
On ajoute de la neige carbonique, de l'eau, extrait par décantation, lave
par de l'eau, de l'eau saline et sèche sur sulfate de magnésium. On évapore
20 le solvant sous vide puis chromatographie sur gel de silice. On élue par
DCM un mélange de 2 isomères (1,6 g), on recristallise dans le mélange
DCM-éther iso : SR 47275 (isomère trans).

D) SR 47276.

Les eaux mères de cristallisation du SR 47275 (980 mg) sont dissoutes
25 sous argon dans 8 ml d'hexaméthylidisilazane en présence de 100 mg
d'imidazole et on chauffe à 120°C. La réaction est suivie par CCM sur gel
de silice en éluant par DCM.

Après 1 heure apparaît un produit peu polaire, et après une nuit un
deuxième composé un peu plus polaire que le précédent apparaît. On évapore
30 à siccité sous vide et chromatographie le résidu sur gel de silice. Le
composé le moins polaire est élué par le mélange DCM-pentane (50/50, v/v).
On recueille 304 mg qui sont recristallisés dans le mélange DCM-éther iso.

Fc = 118-121°C.

E) SR 47359.

A une suspension des eaux-mères du SR 47276 (220 mg) dans 1 ml d'eau et 3 ml de THF, on ajoute 2,4 mg de soude solide. Après 3 heures on ajoute de l'eau, évapore une partie du THF et extrait sous vide à température
05 ambiante selon les méthodes habituelles. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange DCM-pentane (95/5, v/v). Le composé obtenu est sous forme cis à 87 %, d'après le spectre RMN.

EXEMPLE 11

10 Chloro-5 cyclohexyl-3 hydroxy-3 tosyl-1 indoline-2 carboxylate de butyle. SR 47191.

Ce composé est préparé par action du bromacétate de butyle sur le chloro-5 tosylamino-2 phénylcyclohexylcétone puis cyclisation en présence de méthylate de sodium dans le butanol.

15 Le composé formé est l'isomère trans.

Fc = 115°C.

EXEMPLE 12

20 Chloro-5 (chloro-2 phényl)-3 hydroxy-3 méthyl-2 tosyl-1 indoline-2 carboxylate de méthyle. SR 47578 et SR 47579.

Un mélange contenant 0,5 g de dichloro-2',5 / N-(méthoxycarbonyl-1 éthyl) N-tosyl / amino-2 benzophénone, 0,1 g de méthylate de sodium et 2 ml de DMF est placé sous agitation pendant 20 heures à température ambiante sous azote. On concentre sous vide, reprend par de l'eau, essore le
25 précipité et lave à l'eau. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM. On obtient 60 mg de SR 47578 (isomère cis) et 250 mg de 47579 (isomère trans).

EXEMPLE 13

30 Chloro-5 (chloro-2 phényl)-3 (cyano-4 phénylsulfonyl-1 hydroxy-3 indoline-2 carboxylate de méthyle. SR 47937.

A) / N-(cyano-4 phénylsulfonyl) / amino-2 dichloro-2',5 benzophénone.

On chauffe à 100°C pendant 48 heures dans la pyridine, 10 g d' amino-2 dichloro-2',5 benzophénone et 7,7 g de chlorure de cyano-4 phénylsulfonyle

35

en présence de 4,6 g de DMAP, on évapore à siccité, ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, lave la phase organique par de l'eau chlorhydrique diluée, de l'eau, de l'eau saline, sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant sous vide. Le précipité formé est filtré puis on
05 recristallise 2 fois dans le mélange DCM-éther iso pour obtenir le produit attendu

Fc = 172-173°C.

B) / N-(cyano-4 phénylesulfonyl) N-méthoxycarbonylméthyl / amino-2 dichloro-2',5 benzophénone.

10 On dissout à 0°C, dans 70 ml de DMF, sous argon, 10 g du composé obtenu à l'étape précédente puis on ajoute 740 mg d'hydrure de sodium à 80 %, et après 15 minutes 14 g de bromacétate de méthyle. Après 24 heures, on ajoute de l'eau, décante la phase aqueuse, extrait le solide obtenu par AcOEt, lave la phase organique par de l'eau, de l'eau saline, sèche sur sulfate
15 de magnésium et évapore sous vide. On obtient le produit attendu qui est recristallisé dans DCM-éther iso.

Fc = 186-188°C.

C) SR 47937

2 g du composé précédent sont mis en suspension à 0°C dans 40 ml d'un
20 mélange MeOH/THF (1/1, v/v) et traités par 100 mg de méthylate de sodium. Après 3 heures à température ordinaire, on observe une dissolution totale. On évapore partiellement les solvants sous vide, ajoute une grande quantité d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau, l'eau saline, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide. Le résidu est
25 chromatographié sur gel de silice. Le chlorure de méthylène élue successivement les 2 isomères.

L'isomère le moins polaire est recristallisé dans DCM-éther iso
Fc = 222-223°C (isomère cis).

EXEMPLE 14

30 Chloro-5 (chloro-2 phényle)-3 (diméthoxy-3,4 phénylesulfonyl)-1 hydroxy-3 indoline-2 carboxylate de méthyle. SR 47547 et SR 47799.

A) Dichloro-2',5 (diméthoxy-3,4 phénylesulfonamido)-2 benzophénone.

On chauffe dans la pyridine pendant une nuit à 100°C, 5,6 g d' amino-2 dichloro-2',5 benzophénone et 5 g de chlorure de diméthoxy-3,4

phénylesulfonyle. On évapore la pyridine à siccité, ajoute de l'eau, de l'acétate d'éthyle contenant un peu de DCM et extrait après lavages à l'eau et séchage sur sulfate de sodium. On évapore sous vide et recristallise 7,7 g du produit attendu dans le mélange DCM-AcOEt.

05 Fc = 164°C.

B) Dichloro-2',5 (N-diméthoxy-3,4 phénylesulfonyl N-méthoxycarbonylméthyl) amino-2 benzophénone.

10 On dissout 7,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, à 0°C sous azote, dans du DMF anhydre. On ajoute 500 mg d'hydrure de sodium et après 10 minutes 9,5 g de bromacétate d'éthyle. Après 1 nuit, on ajoute un excès d'eau et filtre le précipité obtenu. On dissout dans DCM, sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. 7,7 g du produit attendu sont recristallisés dans le mélange DCM-éther iso.

Fc = 164°C.

15 C) SR 47547

20 Une suspension de 7 g du produit obtenu à l'étape précédente est refroidie à 0°C sous azote dans 90 ml de méthanol contenant 2 ml de THF et traitée par 720 mg de méthylate de sodium. Après 2 heures à température ordinaire, on filtre le produit de départ qui n'a pas réagi, ajoute un grand volume d'eau, de la carboglace et extrait par l'acétate d'éthyle. Il apparait 4 produits en CCM. Le produit le plus abondant est recristallisé 2 fois dans le mélange DCM-éther iso.

Fc = 184-185°C : SR 45747 (isomère trans).

D) SR 47799

On dissout à 0°C dans 13 ml de DCM 1,3 g du composé obtenu à l'étape B, en présence de 180 mg de DBU. Après une nuit sous agitation, on verse directement le milieu réactionnel sur une colonne de silice préparée dans
 05 DCM et l'on sépare ainsi par DCM éluant le mélange des composés de cyclisation. On effectue ensuite une chromatographie sur alumine en éluant par le mélange DCM-éther iso (70/30 ; v/v). On isole ainsi l'isomère cis : SR 47799.

Spectre de RMN à 200 MHz dans le DMSO, à T 370°K.

10	Delta	Aspect	Intégration	Attribution
	2,50	:	:	DMSO
	3,15	s	3 H	CO ₂ CH ₃
15	3,80	s	3 H	OCH ₃
	3,85	s	3 H	OCH ₃
	5,10	s	1 H	CH
	6,50	s	1 H	OH
20	7,00 à 7,80	m	10 H	H aromatiques

EXEMPLE 15

Chloro-5 (chloro-2 phényl)-3 hydroxy-3 p-tosyl-1 indoline-2
 carboxylate de benzyle. SR 47892 et SR 47772.

25 et chloro-5 (chloro-2 phényl)-3 hydroxy-3 p-tosyl-1 indoline-2
 carboxylique acide. SR 48019.

A) Dichloro-2',5 (N-tosyl N-benzyloxycarbonylméthyl) amino-2
 benzophénone.

On fait réagir 20 g de dichloro-2',5 N-tosylamino-2 benzophénone
 30 (préparé selon la méthode habituelle) et 1,6 g d'hydrure de sodium dans
 100 ml de DMF. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute 34 g de bromacétate
 de benzyle et on laisse une nuit à température ambiante. On évapore le DMF,
 reprend par de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, extrait, sèche et

concentre. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant par DCM. Le produit obtenu 14,39 g est recristallisé dans l'éther iso.

Fc = 99-101°C.

B) SR 47772

05 1 g du composé obtenu à l'étape précédente est traité à -78°C dans 1,2 ml de LDA concentré à 1,5 M dans la cyclohexane. Après 3 heures, on reprend par de l'eau, extrait par DCM, sèche et concentre. Le brut de réaction est chromatographié sur gel de silice en éluant par DCM et on sépare le mélange des 2 isomères. L'isomère le plus polaire est recristallisé 2 fois dans
10 le mélange DCM-éther iso. On obtient 600 mg isomère trans SR 47772.

Fc = 168-169°C (recristallisation DCM-éther iso)

C) SR 47892

2 g du composé préparé à l'étape A sont mis en solution à 0°C dans DCM et l'on ajoute 540 mg de DBU. Après 20 minutes à 0°C, on ajoute une solution
15 de sulfate de potassium, de l'eau, puis on extrait, sèche et concentre. Par chromatographie sur silice en éluant par DCM on obtient 450 mg du produit le moins polaire (isomère cis) et 700 mg du produit le plus polaire (isomère trans) : SR 47772. :

L'isomère cis est obtenu sous forme de mousse : SR 47892

20 Analyse élémentaire

- calculé	C : 61,27	H : 4,05	N : 2,46
- trouvé	61,29	4,20	2,48

D) SR 48019

On dissout 500 mg de SR 47772 dans 300 ml d'acétate d'éthyle en
25 présence de 100 mg de Palladium sur charbon. Après 10 mn d'hydrogenolyse le produit cristallise. On filtre le Palladium puis on solubilise les cristaux avec du DMF chaud. On concentre le DMF, reprend par un grand volume de THF. On concentre, ajoute du méthanol, le produit cristallise. On concentre 175 mg du produit attendu (isomère trans).

30 RMN

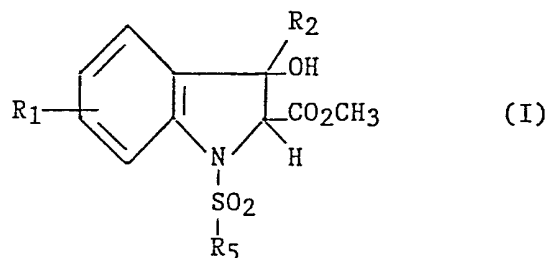
	Delta	Aspect	Intégration	Attribution
	2,44	s	3 H	CH3 (tosyle)
	4,87	s	1 H	H6 (chloro-2 phényle)
05	6,74	d	1 H	H4 (indole)
	6,98	s	1 H	OH
	7,28 - 7,53	m	7 H	H aromatiques
	7,88	d		OH
		(J=8,6Hz)	2 H	H2,H6 (tosyle)

10 de la même façon, l'isomère cis du SR 48019 est préparé par hydrogénolyse du SR 47892.

D'autres composés de formule (I) ont été préparés selon des modes opératoires analogues. Ils sont décrits dans le tableau 1.

TABLEAU 1

05



10 Pour chaque produit le numéro de l'isomère cis est indiqué,
 puis celui de l'isomère trans.

	Produit	R ₁	R ₂	R ₅	Fc ou RMN
	N° SR				Solvant
15	(exemple)				

	26735	H	phényle	p-tolyle	154
	26736				170
20	(16)				
	46984	C1-5	cyclopentyle	p-tolyle	187-190
					DCM-MeOH
25	46965				153-157
					DCM-éther iso
	(17)				
	47060	C1-5	cyclohexyle	p-tolyle	180
30					éther-cyclohexane
	47061				144
					éther-cyclohexane
	(18)				

35

	:	47112	:	C1-5	:	cyclohexyle	:	naphtyl-2	:	177	:
	:		:		:		:		:	MeOH	:
	:	47084	:		:		:		:	150	:
	:		:		:		:		:	éther-cyclohexane	:
05	:	(19)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47171	:	C1-5	:	isopropyle	:	p-tolyle	:	158	:
	:		:		:		:		:	DCM-éther iso	:
	:	47172	:		:		:		:	172	:
10	:		:		:		:		:	DCM-éther iso	:
	:	(20)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47200	:	C1-5	:	F-2 phényle	:	p-tolyle	:	165-166	:
	:		:		:		:		:	DCM-éther iso	:
15	:	47210	:		:		:		:	212-213	:
	:		:		:		:		:	DCM-éther iso	:
	:	(21)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47213	:	C1-5	:	phényle	:	p-tolyle	:	206	:
20	:	(*)	:		:		:		:	DCM-éther iso-MeOH	:
	:	47549	:		:		:		:	193-194	:
	:		:		:		:		:	AcOEt - MeOH	:
	:	(22)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
25	:	47266	:	C1-5	:	cycloheptyle	:	p-tolyle	:	170-172	:
	:		:		:		:		:	éther iso	:
	:	47267	:		:		:		:	154-155	:
	:		:		:		:		:		:
	:	(23)	:		:		:		:		:

	:	47335	:	C1-5	:	C1-2 phényle	:	p-tolyle	:	174	:
	:		:		:		:		:		:
	:	47336	:		:		:		:	255	:
	:		:		:		:		:		:
05	:	(24)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47373	:	C1-5	:	cyclohexyle	:	diméthylamino-4-	:	184-185	:
	:		:		:		:	phényle	:		:
	:	47399	:		:		:		:	198-200	:
	:		:		:		:		:		:
10	:		:		:		:		:	DCM-éter iso	:
	:	(25)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47441	:	C1-5	:	cyclohexyle	:	triméthyl-2,4,6-	:	139-142	:
	:		:		:		:	phényle	:	DCM-éter iso	:
15	:	47442	:		:		:		:	200-203	:
	:		:		:		:		:	DCM-éter iso	:
	:	(26)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47548	:	C1-5	:	cyclohexyle	:	n-butyle	:	150-153	:
20	:	trans	:		:		:		:	MeOH-éter iso	:
	:	(27)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47576	:	C1-5	:	C1-2 phényle	:	CF ₃ -2 phényle	:	216	:
	:		:		:		:		:		:
25	:	47577	:		:		:	CF ₃ -2 phényle	:	242	:
	:	(28)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47620	:	C1-5	:	C1-2 phényle	:	benzyloxy-4-	:	166	:
	:		:		:		:	phényle	:	DCM-éter iso	:
30	:	47619	:		:		:		:	195	:
	:		:		:		:		:	DCM-éter iso	:
	:	(29)	:		:		:		:		:

	:	47664	:	Cl-5	:	Cl-2 phényle	:	Cl-4 phényle	:	174	:
	:		:		:		:		:		:
	:	47663	:		:		:		:	230	:
	:		:		:		:		:		:
05	:	(30)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47668	:	Cl-5	:	Cl-4 phényle	:	p-tolyle	:	224	:
	:		:		:		:		:		:
	:	47667	:		:		:		:	186	:
10	:		:		:		:		:	EtOH	:
	:	(31)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47670	:	Cl-5	:	CH ₃ -2 phényle	:	p-tolyle	:	168	:
	:		:		:		:		:		:
15	:	47669	:		:		:		:	238	:
	:		:		:		:		:	AcOEt	:
	:	(32)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47680	:	CH ₃ -5	:	Cl-2 phényle	:	p-tolyle	:	165	:
20	:	cis	:		:		:		:		:
	:	-	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	(33)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
25	:	47787	:	Cl-5	:	Cl-2 phényle	:	OH-4 phényle	:	RMN (**)	:
	:		:		:		:		:		:
	:	47688	:		:		:		:	163	:
	:		:		:		:		:	MeOH-éther iso	:
	:	(34)	:		:		:		:		:

	:	47738	:	C1-5	:	C1-2 phényle	:	C1-3 phényle	:	175	:
	:		:		:		:		:		:
	:	47739	:		:		:		:	186	:
	:		:		:		:		:		:
05	:	(35)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47740	:	C1-5	:	C1-2 phényle	:	méthyl-3	:	173	:
	:		:		:		:	phényle	:		:
	:	47741	:		:		:		:	229	:
	:		:		:		:		:		:
10	:	(36)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47764	:	C1-5	:	méthoxy-2	:	p-tolyle	:	165	:
	:		:		:	phényle	:		:		:
15	:	47763	:		:		:		:	240	:
	:		:		:		:		:		:
	:	(37)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
	:	47766	:	C1-5	:	C1-3 phényle	:	p-tolyle	:	137	:
20	:		:		:		:		:		:
	:	47765	:		:		:		:	210	:
	:		:		:		:		:		:
	:	(38)	:		:		:		:		:
	:		:		:		:		:		:
25	:	47767	:	C1-5	:	méthyl-2	:	C1-3,4 phényle	:	196	:
	:		:		:	phényle	:		:		:
	:	47768	:		:		:		:	175	:
	:		:		:		:		:		:
	:	(39)	:		:		:		:		:

	:	47832	:	CH ₃ -5: C1-2 phényle	:	p-tolyle	:	216	:
	:	trans	:		:		:		:
	:		:		:		:		:
	:	(40)	:		:		:		:
05	:		:		:		:		:
	:	47834	:	CF ₃ -5: CF ₃ -2 phényle:	:	p-tolyle	:	189	:
	:	cis	:		:		:		:
	:	-	:		:		:		:
	:		:		:		:		:
10	:	(41)	:		:		:		:

* Pour ce composé, le dérivé silylé (VII) a été préparé : isomère cis

Fc = 176-178°C.

15 (**) SR 47787 : Spectre RMN é 200 MHz, dans le DMSO, à T = 380°K.

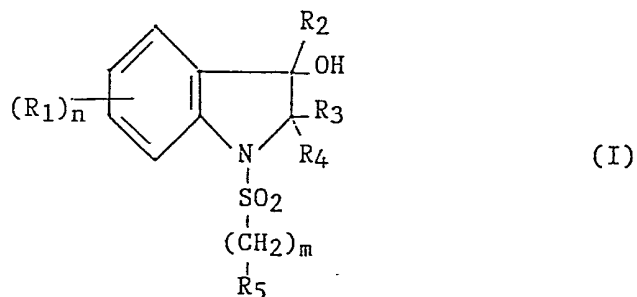
	:	Delta	:	Aspect	:	Intégration	:	Attribution	:
	:	2,45	:		:		:	DMSO	:
20	:	3,10	:	s	:	3 H	:	CO ₂ CH ₃	:
	:	5,00	:	s	:	1 H	:	CH	:
	:	6,30	:	s	:	1 H	:	OH	:
	:	6,80-7,80	:	m	:	11 H	:	aromatiques	:

25

REVENDEICATIONS

1. Un composé de formule :

05



10

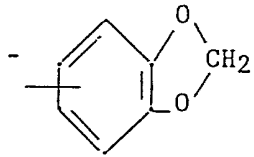
dans laquelle

- R₁ représente un atome d'halogène, un alkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄, un groupe benzyloxy, un groupe cyano, un groupe trifluorométhyle, un groupe nitro ou un groupe amino ;
- R₂ représente un alkyle en C₁-C₆, un cycloalkyle en C₃-C₇, un cycloalcène en C₄-C₇, un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un alkyle en C₁-C₄, un alcoxy en C₁-C₄, un halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe nitro, un groupe amino ;
- R₃ représente un groupe alcoxycarbonyle dans lequel le groupe alkyle est en C₁-C₆, ou un groupe carboxyle.
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un alkyle en C₁-C₄, un groupe benzyloxycarbonyle, un alcoxycarbonyle dans lequel le groupe alkyle est en C₁-C₆ ou un groupe carboxyle ;
- R₅ représente un alkyle en C₁-C₄ ; un naphtyl-1 ; un naphtyl-2 ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en C₁-C₄, un groupe trifluorométhyle, un groupe nitro, un groupe amino libre ou substitué par un ou 2 alkyles en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄, un alkylthio en C₁-C₄, un groupe trifluorométhyle, un groupe benzyloxy, un groupe cyano, un groupe carboxy, un

35

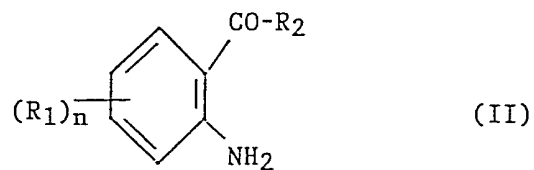
groupe alcoxycarbonyle en C₁-C₄, un groupe carbamoyle ou un groupe alkylamido en C₁-C₄, ou R₅ représente un groupe choisi parmi :

- 05 - O-(CH₂)_p-NR₆R₇
 - O-(CH₂)_q-COOR₈

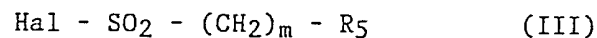


10

- n représente 0, 1 ou 2 ;
 - m représente 0, 1 ou 2 ;
 - p représente 2 ou 3 ;
 - 15 - q représente 1, 2 ou 3 ;
 - R₆ et R₇ représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄ ;
 - R₈ représente l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₄ ou un benzyle ; ainsi que ses sels éventuels.
- 20 2. Composé selon la revendication 1 dans lequel R₁ représente un atome de chlore.
3. Composé selon la revendication 1 dans lequel R₂ représente un chlorophényle ou un cyclohexyle.
4. Composé selon la revendication 1 dans lequel R₃ représente un
- 25 alcoxycarbonyle dans lequel le groupe alkyle est en C₁-C₆ et R₄ est l'hydrogène.
5. Composé selon la revendication 1 dans lequel R₅ représente un phényle non substitué ou substitué en position 3 et/ou en position 4 par un atome de chlore, un groupe méthyle ou un groupe méthoxy.
- 30 6. Composé selon la revendication 1 dans lequel m est 0.
7. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que :
- a) on fait réagir sur un dérivé d' amino-2 phénone de formule:



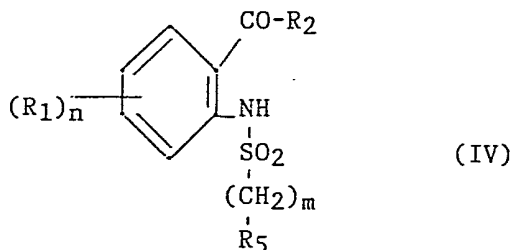
05 dans laquelle R_1 , R_2 et n ont les significations indiquées
ci-dessus pour I, un dérivé sulfonyle de formule :



10 dans laquelle

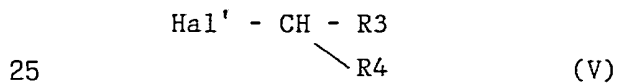
- Hal représente un halogène, de préférence le chlore et le fluor,
 - et R_5 a la signification indiquée ci-dessus pour (I) ;
- b) le composé ainsi obtenu de formule :

15



20

est traité par un dérivé halogéné de formule :



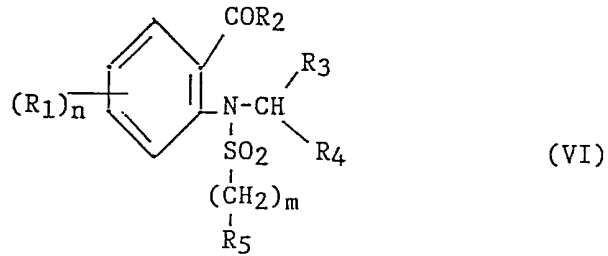
25

dans laquelle

Hal' représente un halogène préférentiellement le brome et R_3
et R_4 ont les significations indiquées ci-dessus pour I ;

30

c) le composé ainsi obtenu de formule :



est cyclisé en milieu basique pour préparer le composé (I) selon l'invention.

d) on sépare les isomères cis et trans du composé (I).

- 10
8. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
 9. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association avec un autre principe actif.

15

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9009778
FA 444534

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	US-A-3 838 167 (ELI LILLY) * Revendications * ---	1
A	EP-A-0 093 084 (CIBA-GEIGY AG) * Revendications * -----	1,8
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. C1.5)
		C 07 D 209/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
02-04-1991		VAN BIJLEN H.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)